

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09659

研究課題名(和文) 縦隔リンパ節好中球に着目した肺炎球菌肺炎における新しい免疫機構の解明

研究課題名(英文) Neutrophils in mediastinal lymph node mediates innate immune response during pneumococcal pneumonia.

研究代表者

山本 和子 (YAMAMOTO, Kazuko)

長崎大学・病院(医学系)・助教

研究者番号：10398167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：肺炎を起こす菌で最も頻度の高い肺炎球菌を用いたマウス肺炎モデルの実験系で、肺の所属リンパ節である縦隔リンパ節で起こる免疫機構について解明した。肺炎球菌肺炎の際に、縦隔リンパ節に好中球が集積し、それが菌血症を防止する役割を果たしていることがわかった。そのメカニズムとして、肺リンパ内皮細胞由来のケモカイン(CXCL1, CXCL5, G-CSF)によって縦隔リンパ節に好中球が集まる経路を証明した。さらに縦隔リンパ節に集簇した好中球は、血液内及び肺内好中球と異なり、MHCクラスIIを発現してリンパ節内で獲得免疫を刺激している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺炎は日本でも死亡者が増加している重要な疾患である。細菌によって引き起こされる肺炎の中で最も頻度が高い肺炎球菌肺炎に対しては、2014年に高齢者に対してワクチン定期接種が導入されたが、いまだ成人の侵襲性肺炎球菌感染症は減少しておらず、予後不良で後遺症もしばしば残る。本研究では、肺炎の動物モデルを用いて、肺の所属リンパ節である縦隔リンパ節で起こる免疫機構について解明したことで、侵襲性肺炎球菌感染症の防御メカニズムの一つが明らかになった。この成果を踏まえて、肺炎の重症化予防に繋がる新たな補助療法の展開に臨みたい。

研究成果の概要(英文)：Mediastinal lymph nodes (MLN) are secondary lymphoid organs of the lung. Lymphatic vessels link lung to MLN and MLN to blood. We postulate that innate immune activities in the MLN interrupt bacterial passage, preventing disseminated infection during pneumonia. Our objective was to determine whether neutrophils migrate into MLNs during pneumonia, and to evaluate whether neutrophils in MLN affect bacteremia during pneumonia. Our data showed that neutrophils migrate to MLN during pneumococcal pneumonia, mediated by CXCL1 and CXCL5 in lymphatic endothelial cells, and to prevent bacterial dissemination from the lung via lymphatics. Neutrophils in MLN present MHC class II to stimulate acquired immune response. MLN neutrophils prevent bacteremia during pneumonia.

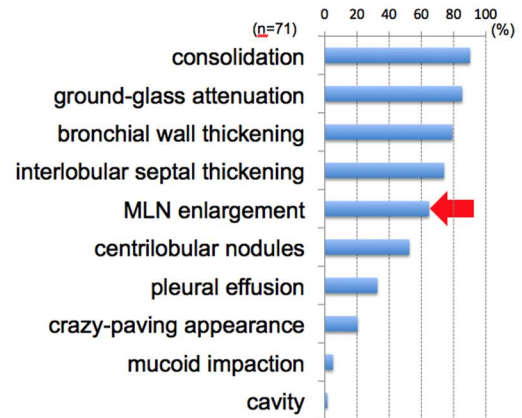
研究分野：呼吸器感染症

キーワード：肺炎球菌肺炎 縦隔リンパ節 好中球 侵襲性肺炎球菌感染症 自然免疫

### 1. 研究開始当初の背景

従来、肺炎球菌肺炎では獲得免疫による抗体産生を主な防御機構としてワクチンの開発に繋がったが、ワクチンが普及した現在においても置換血清型による侵襲性感染症が増加し、重症肺炎球菌肺炎に対する有効な治療法は確立されていない。我々はこれまで肺炎球菌肺炎の自然免疫機構について、遺伝子改変マウスを用いた研究を通じて肺の自然免疫細胞役割を解明してきた。肺の所属リンパ節である縦隔リンパ節 (Mediastinal Lymph Node: MLN) は身体の第二の循環系であるリンパ流が肺内から集まり、肺免疫の重要な役割を担うと考えられるが、感染症におけるMLNの役割を報告した研究は少ない。概ね細菌性肺炎のMLN腫脹は約15% (AIDS 31:291-298;2002) とされるのに対して、肺炎球菌肺炎患者では49-54%にMLN腫脹を認める (CHEST 127:1271-1275;2005, AJRCCM 191:A1337;2015) と報告されている。我々が集計した肺炎球菌肺炎成人患者71例中48例 (67.6%) にMLN腫脹を認めた (図1) ことから、肺炎球菌肺炎ではMLNが免疫応答の場としてとくに重要である可能性が示唆される。近年リンパ組織内の好中球が獲得免疫における重要な役割をもつ (脾臓の好中球: Nature Immunol 13:170-180, 2012; 皮膚所属リンパ節好中球: Cell 150:1235-1248, 2012; 鼠径リンパ節好中球: PLoS pathogens 11:e100487, 2015) ことが報告されており、肺炎においてもMLNの好中球が何らかの役割を持つ可能性が高いと考えた。

図1. 肺炎球菌肺炎の胸部CT所見



### 2. 研究の目的

本研究において、(1)肺炎球菌肺炎でMLNに好中球が遊走されること、(2)MLNの好中球は侵襲性肺炎球菌感染症を防止すること、を証明する。さらに(3)リンパ内皮細胞 (Lymphatic Endothelial Cell: LEC) に着目したMLN好中球の遊走メカニズムを明らかにし、(4)MLN好中球の持つ特異性 (血液、肺との相違) を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 肺炎マウスモデルと MLN 好中球遊走

C57BL/6 マウスで通常制御可能な肺炎球菌血清型 19F (EF3030 標準株) を気管内投与し、肺炎を作成した。肺炎マウスで、感染後経時的に MLN を採取しすり潰してフローサイトメトリー法を用いて MLN 内の好中球 (CD45+Ly6G-1A8+細胞, サイトスピンで分葉型の成熟好中球) を同定し、肺炎球菌肺炎で MLN に好中球が遊走されるか否かを評価した。

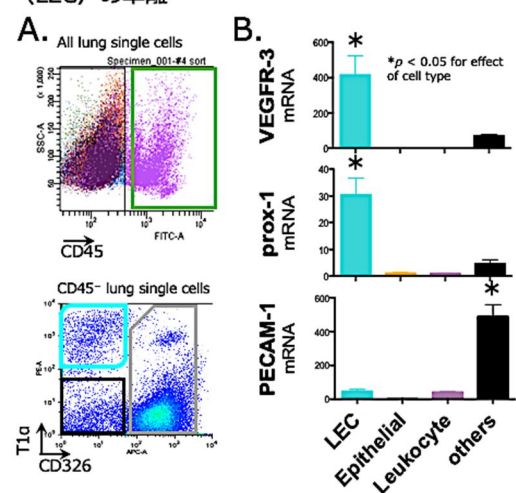
#### (2) MLN の好中球欠損モデルと肺炎球菌の侵襲度の評価

C57BL/6 マウスでシクロフォスファミド (Cyclophosphamide: CP) を感染前 24 時間 (150μg/g) 感染後 72 時間 (100μg/g) にマウスに腹腔内投与して好中球欠損マウスモデルを作成した。肺炎球菌 EF3030 株 10<sup>5</sup>CFU (LOW group), 10<sup>7</sup>CFU (HIGH group) の気道内投与を行い、24 時間後に CP マウスとコントロール群 (生理食塩水) で血中・MLN・肺内好中球数を測定し、それぞれの臓器菌数を測定した。

#### (3) リンパ内皮細胞 (LEC) 単離法を用いた MLN 好中球の遊走メカニズムの解明

肺細胞分離法 (Yamamoto K et al. AJRCMB 2014) を用いて、C57BL/6 マウス肺から肺細胞を分離した。FACS 法を用いて、マウス肺の CD45-T1 + CD326-細胞群 (LEC) (図 2A) は、LEC の特異的マーカーである prox-1, VEGFR-3 が強陽性であり、血管内皮細胞 (PECAM-1 強陽性細胞) と分離できることを確認した (図 2B)。感染前マウスと、肺炎球菌 EF3030 感染後 15 時間のマウスから、LEC を分離し、RT-PCR を用いて好中球ケモカイン (CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, GM-CSF) を測定した。

図2. 肺細胞分離法を用いたリンパ内皮細胞 (LEC) の単離



#### (4) MLN の好中球は血中や肺内の好中球と異なる特異性を有するか検証する

C57BL/6 マウスで肺炎球菌 EF3030 感染後 15 時間に MLN、肺胞洗浄液 (BALF)、血液を採取して、各々より好中球 (CD45+Ly6G-1A8+細胞) を FACS で単離し、サイトスピンで肉眼的な相違がないかを観察し、さらに mRNA を抽出して MHC クラス II を RT-PCR で測定した。

### 4. 研究成果

#### (1) 肺炎マウスモデルと MLN 好中球の遊走

C57BL/6 マウスで通常制御可能な肺炎球菌血清型 19F (EF3030 標準株) を気管内投与し、肺炎マウスを作成した。肺炎マウスでは縦隔リンパ節の腫脹を認めた (図 3A)。感染後経時的に MLN を採取しすり潰してフローサイトメトリー法を用いて MLN 内の好中球 (CD45+Ly6G-1A8+細胞, サイトスピンで分葉型の成熟好中球) を同定できた。MLN 好中球は 15 時間後をピークに増加し (図 3B)、肺炎球菌肺炎において MLN に好中球が遊走されることが確認された。これは世界で初めて肺炎モデルで MLN への好中球遊走を証明したものである。

図 3. 肺炎球菌肺炎のマウスMLNと好中球の遊走

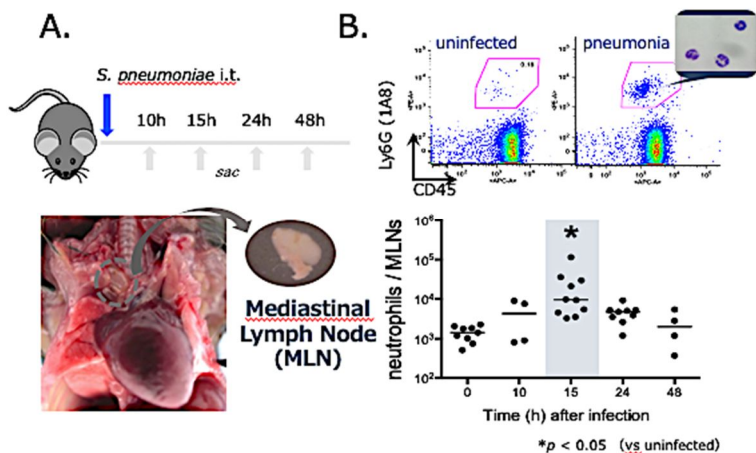
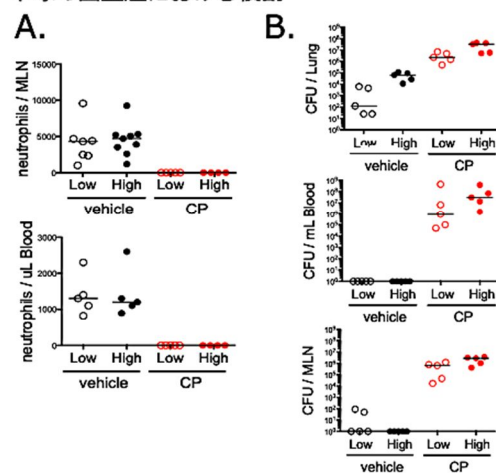


図 4. 好中球欠損マウスモデルを用いたMLN好中球の菌血症における役割



(2) MLN の好中球は侵襲性肺炎球菌感染症を防止する

CP マウスモデルでは血中のみならず MLN 内の好中球も完全に欠損した (図 4A)。コントロール群と比較し、CP 投与下の好中球欠損マウスでは、LOW group、HIGH group 共に侵襲性感染症を形成し、とくに MLN に多量の菌が播種していた (図 4B)。これらの結果より、MLN の好中球は侵襲性肺炎球菌感染症の防御に重要であることが示唆された。

(3) 肺炎球菌肺炎でリンパ内皮細胞(LEC)はケモカイン CXCL1, CXCL5 を産生し、MLN への好中球遊走を誘導する

FACS 法を用いて単離した LEC より、肺炎マウスで CXCL1 および CXCL5 が高値で産生されていることがわかった (図 5)。この結果を踏まえて、CXCL1 と CXCL5 いずれも抑制する目的で双方の受容体である CXCR2 に対する抗体を肺炎マウスに気管内投与したところ、MLN 好中球遊走が抑制できた。以上より、LEC はケモカイン CXCL1, CXCL5 を産生し、MLN への好中球遊走を誘導する重要な役割を果たしていると考えられた。

(4) MLN の好中球は血中や肺内の好中球と異なり、MHC クラス II を発現して抗原提示を行う

肺炎球菌感染後に MLN、肺胞洗浄液 (BALF)、血液より採取した好中球は、核が分葉した成熟好中球であった。しかし、MLN 好中球は他の好中球と異なり、MHC クラス II を発現していることが明らかとなった (図 6)。結論として、MLN に遊走される好中球は MLN 内に存在するリンパ組織に対して抗原提示を行い、獲得免疫を開始させる重要な役割を持つことが明らかとなった。本研究の結果は論文報告を行うべく準備を行っている。

図 5. リンパ内皮細胞 (LEC) はケモカインを誘導する

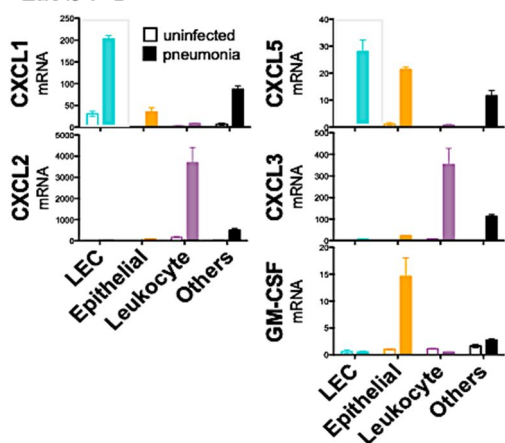
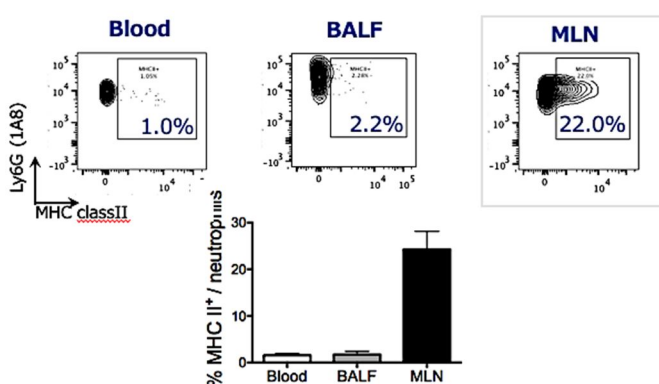


図 6. MLN好中球はMHCクラスIIを発現する



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Smith NMS, WassermanGA, Coleman FT, Hilliard KL, Yamamoto K, Lipsitz E, Malley R, Dooms H, Jones MR, Quinton LJ, Mizgerd JP.	4. 巻 11
2. 論文標題 Regionally compartmentalized resident memory T cells mediate naturally acquired protection against pneumococcal pneumonia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mucosal Immunity	6. 最初と最後の頁 220-235
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/mi.2017.43.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Oshima K, Takazono T, Saijo T, Tashiro M, Kurihara S, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S, Izumikawa K	4. 巻 56
2. 論文標題 Examination of cryptococcal glucuronoxylomannan antigen in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing pulmonary cryptococcosis in HIV-negative patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Mycology	6. 最初と最後の頁 88-94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/mmy/myx010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirayama T, Miyazaki T, Yamagishi Y, Mikamo H, Ueda T, Nakajima K, Takesue Y, Higashi Y, Yamamoto Y, Kimura M, Araoka H, Taniguchi S, Fukuda Y, Matsuo Y, Furutani A, Yamashita K, Takazono T, Saijo T, Shimamura S, Yamamoto K, Imamura Y, Izumikawa K, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H	4. 巻 62
2. 論文標題 Clinical and Microbiological Characteristics of <i>Candida guilliermondii</i> and <i>Candida fermentati</i> .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 02528-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1128/AAC.02528-17.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ideguchi S, Yamamoto K, Ikeda A, Hashimoto K, Takazono T, Saijo T, Imamura Y, Miyazaki T, Mukae H.	4. 巻 25
2. 論文標題 A case of bilateral emphysematous pyelonephritis caused by <i>Candida albicans</i> .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 302-306
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.jiac.2018.10.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tashiro M, Fushimi K, Kawano K, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Yanagihara K, Mukae H, Izumikawa K	4. 巻 17
2. 論文標題 Adjunctive corticosteroid therapy for inpatients with Mycoplasma pneumoniae pneumonia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 219-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mmy/myx010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wasserman GA, Szymaniak AD, Hinds AC, Yamamoto K, Kamata H, Smith NMS, Hilliard KL, Carrieri C, Labadorf AT, Quinton LJ, Ai X, Varelas X, Chen F, Mizgerd JP, Fine A, O'Carroll D, Jones MR.	4. 巻 127
2. 論文標題 Expression of Piwi protein MIWI2 defines a distinct population of multiciliated cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 3866-3876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI94639	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Coleman FT, Blahna MT, Kamata H, Yamamoto K, Zabinski MC, Kramnik I, Wilson AA, Kotton DN, Quinton LJ, Jones MR, Pelton SI, Mizgerd JP	4. 巻 216
2. 論文標題 The capacity of pneumococci to activate macrophage NF- $\kappa$ B determines necroptosis and pneumonia severity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 425-435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jix159	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishikawa H, Fukuda Y, Mitsuyama J, Tashiro M, Tanaka A, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S, Izumikawa K.	4. 巻 72
2. 論文標題 In vitro and In vivo antifungal activities of T-2307, a novel arylamidine, against Cryptococcus gatii: an emerging fungal pathogen	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1709-1713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jac/dkx020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tashiro M, Fushimi K, Kawano K, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, Kurihara S, Imamura S, Miyazaki T, Yanagihara K, Mukae H, Izumikawa K.	4. 巻 65
2. 論文標題 Comparison of efficacy of antimicrobial agents among hospitalized patients with Mycoplasma pneumoniae pneumonia in Japan during large epidemics of macrolide-resistant M.pneumoniae infections: A nationwide observational study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 1837-1842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cid/cix695	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minematsu A, Miyazaki T, Shimamura S, Nishikawa H, Nakayama H, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, Imamura Y, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H, Izumikawa K	4. 巻 14
2. 論文標題 Vacuolar proton-translocating ATPase is required for antifungal resistance and virulence of Candida glabrata.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0210883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0210883	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takazono T, Saijo T, Ashizawa N, Oshima K, Nishimura K, Tashiro M, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Yanagihara K, Mukae H, Izumikawa K, Sheppard DC	4. 巻 38
2. 論文標題 Clinical features and cause analysis of false positive results of Aspergillus galactomannan assay in pulmonary cryptococcosis patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 735-741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10096-019-03469-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shimamura S, Miyazaki T, Tashiro M, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, Imamura Y, Izumikawa K, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H	4. 巻 10
2. 論文標題 Autophagy-inducing factor Atg1 is required for virulence in the pathogenic fungus Candida glabrata.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2019.00027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takazono T, Ito Y, Tashiro M, Nishimura K, Saijo T, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Yanagihara K, Mukae H, Izumikawa K	4. 巻 57
2. 論文標題 Evaluation of Aspergillus-specific lateral-flow device test using serum and bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of chronic pulmonary Aspergillosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Microbiology,	6. 最初と最後の頁 e00095-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JCM.00095-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tashiro M, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Kakeya H, Ando T, Ogawa K, Kishi K, Tokimatsu I, Hayashi Y, Fujiuchi S, Yanagihara K, Miyazaki Y, Ichihara K, Mukae H, Kohno S, Izumikawa K	4. 巻 70
2. 論文標題 Selection of oral antifungals for initial maintenance therapy in chronic pulmonary aspergillosis: A longitudinal analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 835-842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cid/ciz287	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki T, Nakamura S, Hashiguchi K, Kobayashi T, Fukushima K, Fukuda Y, Kondo A, Inoue Y, Koga H, Sasaki E, Nagayoshi Y, Higashiyama Y, Yoshida M, Takazono T, Saijo T, Morinaga Y, Yamamoto K, Imamura Y, Mikushi S, Izumikawa K, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H	4. 巻 25
2. 論文標題 Efficacy and safety of cefditoren pivoxil for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective multicenter interventional study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 702-707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.04.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita K, Miyazaki T, Fukuda Y, Mitsuyama J, Saijo T, Shimamura S, Yamamoto K, Imamura Y, Izumikawa K, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H.	4. 巻 63
2. 論文標題 The novel arylamidine T-2307 selectively disrupts yeast mitochondrial function by inhibiting respiratory chain complexes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 e00374-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.00374-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ashizawa N, Miyazaki T, Abe S, Takazono T, Saijo T, Obata Y, Shimamura S, Yamamoto K, Imamura Y, Koji T, Nishino T, Izumikawa K, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H	4. 巻 9
2. 論文標題 Evaluation of Candida peritonitis with underlying peritoneal fibrosis and efficacy of micafungin in murine models of intra-abdominal candidiasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-45776-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida M, Tashiro M, Nishi K, Mishima M, Kawano K, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Kudo T, Yanagihara K, Mukae H, Izumikawa K	4. 巻 -
2. 論文標題 Detection of invasive pulmonary aspergillosis in mice using lung perfusion single-photon emission computed tomography with [99mTc] MAA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Mycology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mmy/myz131	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirayama T, Miyazaki T, Ito Y, Wakayama M, Shibuya K, Yamashita K, Takazono T, Saijo T, Shimamura S, Yamamoto K, Imamura Y, Izumikawa K, Yanagihara K, Kohno S, Mukae H	4. 巻 10
2. 論文標題 Virulence assessment of six major pathogenic Candida species in the mouse model of invasive candidiasis caused by fungal translocation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60792-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takazono T, Imamura Y, Kitamura M, Furugen R, Hirayama T, Tashiro M, Saijo T, Yamamoto K, Miyazaki T, Saito T, Izumikawa K, Yanagihara K, Mukae H	4. 巻 58
2. 論文標題 Evaluation of endobronchial volatile sulfur compounds for rapid diagnosis of lung abscesses caused by obligate anaerobes using Oral Chroma; A pilot study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 212-215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2020.01.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Lin WC, Gowdy KM, Madenspacher JH, Zemans RL, Yamamoto K, Lyons-Cohen M, Nakano H, Janardhan K, Williams CJ, Cook DN, Mizgerd JP, Fessler MB	4. 巻 130
2. 論文標題 Epithelial membrane protein 2 governs transepithelial migration of neutrophils into the airspace.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 157-170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI127144	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamoto K, Ando K, Tanaka M, Yura H, Sakamoto N, Zaizen Y, Ashizawa K, Fukuoka J, Miyazaki Y, Mukae H	4. 巻 157
2. 論文標題 A 71-year-old man with dyspnea and cough during chemotherapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 e165-e171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2019.12.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koga S, Takazono T, Ando T, Hayasaka D, Tashiro M, Saijo T, Kurihara S, Sekino M, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, Yanagihara K, Morita K, Izumikawa K, Mukae H	4. 巻 25
2. 論文標題 Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus RNA in semen, Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Emerging Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 2127-2128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2511.190061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwanaga N, Yamamoto K (corresponding author), Takazono T, Saijo T, Imamura Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Yamamoto Y, Yanagihara K, Yasuoka A, Mukae H	4. 巻 13
2. 論文標題 Munchausen syndrome mimicking refractory subcutaneous abscess with bacteremia, diagnosed by repetitive element sequence-based polymerase chain reaction: a case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13256-019-2212-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akagi K, Miyazaki T, Oshima K, Umemura A, Shimada S, Morita K, Senju H, Tashiro M, Takazono T, Saijo T, Kurihara S, Sekino M, Yamamoto K, Imamura Y, Izumikawa K, Yanagihara K, Uda A, Morikawa S, Yoshikawa T, Kurosu T, Shimojima M, Saijo M, Mukae H	4. 巻 20
2. 論文標題 Detection of viral RNA in diverse body fluids in an SFTS patient with encephalopathy, gastrointestinal bleeding and pneumonia: a case report and literature review.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-020-05012-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 井手口周平、山本和子、鍵本啓介、井手昇太郎、高園貴弘、西條知見、今村圭文、宮崎泰可、柳原克紀、福田雄一、常彬、迎寛
2. 発表標題 肺炎球菌のマクロファージ NF-kB活性誘導能と肺炎の臨床像との関連性
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shuhei Ideguchi, Kazuko Yamamoto, Shotaro Ide, Takahiro Takazono, Tomomi Saijo, Yoshifumi Imamura, Taiga Miyazaki, Katsunori Yanagihara, Yuichi Fukuda, Shigeki Nakamura, Bin Chang, Fadie T. Coleman, Joseph P. Mizgerd, Hiroshi Mukae
2. 発表標題 The capacity of pneumococcus to stimulate macrophage NF-kappa B activity dictates the severity of adult pneumococcal pneumonia
3. 学会等名 American Thoracic Society (ATS) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本和子
2. 発表標題 肺炎球菌肺炎における肺自然免疫機構
3. 学会等名 第46回箱根呼吸討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本和子
2. 発表標題 肺炎の免疫治療の可能性. 肺炎球菌肺炎の免疫応答を参考に.
3. 学会等名 第81回日本呼吸器学会 秋季九州地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本 和子, 田中 章貴, 田代 将人, 西條 知見, 今村 圭文, 宮崎 泰可, 泉川 公一, 迎 寛
2. 発表標題 縦隔リンパ節内好中球による肺炎球菌肺炎の侵襲性感染症の防御
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井手口 周平, 山本 和子, 井手 昇太郎, 田中 章貴, 田代 将人, 小佐井 康介, 賀来 敬仁, 西條 知見, 今村 圭文, 宮崎 泰可, 泉川 公一, 柳原 克紀, 迎 寛
2. 発表標題 当科における膿胸の治療経過に関連する患者背景因子の検討
3. 学会等名 第91回日本感染症学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Daisuke Okuno, Shuhei Ideguchi, Kazuko Yamamoto, Tomomi Saijo, Yoshifumi Imamura, Taiga Miyazaki, Naoki Iwanaga, Yuichi Fukuda, Kazuhiro Yatera, Hiroshi Mukae
2. 発表標題 Significance of antimicrobial treatment-related factors for the outcomes of adult empyema in Japanese tertiary hospitals
3. 学会等名 30th International Congress of Chemotherapy and Infection 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名	Kazuko Yamamoto, Shuhei Ideguchi, Shotaro Ide, Takahiro Takazono, Tomomi Saijo, Yoshifumi Imamura, Taiga Miyazaki, Katsunori Yanagihara, Yuichi Fukuda, Bin Chang, Fadie T. Coleman, Joseph P. Mizgerd, Hiroshi Mukae
2. 発表標題	The capacity of pneumococcus to stimulate macrophage NF-kappa B activity dictates the severity of adult pneumococcal pneumonia
3. 学会等名	Gordon Research Conference 2018, Biology of Acute Respiratory Infection (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	山本 和子
2. 発表標題	The impact of neutrophil recruitment in mediastinal lymph node to invasive pneumococcal pneumonia
3. 学会等名	第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	山本 和子
2. 発表標題	スペイン風邪から101年：インフルエンザの診断・治療・予防。「ワクチン効果」
3. 学会等名	第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	井手口周平、山本和子、高園貴弘、西條知見、今村圭文、宮崎泰可、柳原克紀、遠藤友志郎、古賀智裕、川上 純、田原正浩、矢寺和博、迎 寛
2. 発表標題	関節リウマチ患者における微生物の下気道定着がその後の肺炎発症に与える影響
3. 学会等名	第116回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 小出容平、山本和子、遠藤友志郎、古賀智裕、川上 純、迎 寛
2. 発表標題 非HIVニューモシスチス肺炎の予後因子の検討
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井手口周平、山本和子、高園貴弘、西條知見、今村圭文、宮崎泰可、柳原克紀、福田雄一、一門和哉、小宮幸作、門田淳一、矢寺和博、常彬、迎 寛
2. 発表標題 肺炎球菌株のマクロファージ NF-kB活性誘導能がもつ臨床的な意義
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto K, Tanaka M, Takazono T, Saijo T, Miyazaki T, Kurihara S, Tanaka T, Morimoto K, Ariyoshi K, Izumikawa K, Mukae H.
2. 発表標題 Clinical differentiation of sever fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) from Japanese spotted fever (JSF)
3. 学会等名 第93 回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井手口周平, 山本和子
2. 発表標題 肺炎球菌コロニーのOpacityと肺炎球菌性肺炎の臨床学的特徴との関連性
3. 学会等名 第43回長崎感染症研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Yamamoto K, Mukae H.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 344
3. 書名 Pulmonary Disease Series: Clinical relevance of genetic factors in pulmonary diseases.	

1. 著者名 山本和子, 迎 寛.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 404
3. 書名 実践的感染症診療	

1. 著者名 山本和子, 迎 寛.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 336
3. 書名 臨床呼吸器感染症学	

1. 著者名 山本和子, 柳原克紀.	4. 発行年 2017年
2. 出版社 ヴァンメディカル	5. 総ページ数 179
3. 書名 医療スタッフのための微生物検査のススメ	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	井手口 周平  (IDEGUCHI Shuhei)  (50796224)	長崎大学・病院(医学系)・医員    (17301)	
研究 協 力 者	ミザード ジョセフ  (MIZGERD Joseph)		